F A C U L T E DE M E D E C I N E P A R I S-O U E S T

Année 1973 N°

T H E S E 11

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

JEAN-PAUL R A S S I N I E R
Ancien Externe des Hôpitaux de PARIS
Né le 31 Août 1941 à Belfort (Territoire de Belfort)

Présentée et soutenue publiquement le : 19

C O N T R I B U T I O N A L ' E T U D E D E S C O M P L I C A T I O N S H E P A T I Q U E S D E L A C O L I T E U L C E R E U S E

Président : M. BONFILS, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

S E R M E N T

SUR MA CONSCIENCE, EN PRESENCE DE MES MAITRES ET DE MES CONDISCIPLES, JE JURE D'EXERCER LA MEDECINE SUIVANT LES LOIS DE LA MORALE ET DE L'HONNEUR, ET DE PRATIQUER SCRUPULEUSEMENT TOUS MES DEVOIRS ENVERS LES MALADES, MES CONFRERES ET LA SOCIETE.

A mon Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur BONFILS

Professeur de médecine
Médecin de l'hôpital Bichat

Notre reconnaissance pour l'accueil que nous avons reçu dans votre service et pour l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552722_0020

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Professeur HUGUIER

Monsieur le Professeur CERBONNET

Monsieur le Professeur SIGUIER in memoriam

Monsieur le Professeur GODEAU

Monsieur le Professeur LAMBLING

Monsieur le Professeur WELTI

Monsieur le Professeur DE SEZE

Monsieur le Professeur CROSNIER

Monsieur le Professeur GARNIER

Nous vous remercions de la qualité de votre enseignement et vous devons notre reconnaissance d'élève.

A Monsieur le Professeur LORTAT-JACOB

grâce à qui nous avons connu le goût d'apprendre

A la mémoire de Monsieur le Doyen G. CORDIER

dont le dynamisme et l'enseignement plein de rigueur ont marqué nos années d'élève.

A la mémoire de Monsieur le Professeur FAUREL

dont nous n'avons pas pu suivre assez longtemps l'enseignement si bienveillant.

Monsieur le Docteur Ph. NEUBURGER

Chef de Clinique Assistant des Hôpitaux de Paris

Messieurs les docteurs MARTIN

et SONSINO

Anatomo-pathologistes de l'hôpital Bichat

Nous vous remercions pour votre aide à la réalisation de cet ouvrage.

A Monsieur le Professeur J.P. CLOT

Professeur Agrégé

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

En témoignage de ma plus vive reconnaissance pour
m'avoir accueilli la première fois à l'hôpital
et m'avoir conservé sa confiance et son amitié.

Soyez-en ici profondément remercié.

A la mémoire de mon Père

A ma Mère ; qu'ils soient tous deux remerciés.

A mon fils et ma fille

A Eve

A tous les miens

A Michel, ami très cher et Suzanne son épouse

A tous mes amis.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES

COMPLICATIONS HEPATIQUES DE LA COLITE ULCEREUSE

I N T R O D U C T I O N

Le but de cette étude est triple :

- Apprécier la fréquence des atteintes hépatiques au cours de la R.C.H. dans un groupe de malades suivis dans un service hospitalier pendant une période de 6 ans.
- Tenter d'apprécier l'incidence de ces atteintes hépatiques sur le cours de la maladie.
- Enfin, avec l'aide des données de la littérature, envisager les facteurs étiologiques éventuels de ces lésions.

H I S T O R I Q U E

Le premier cas a été décrit par THOMAS en Angleterre, un an avant que WILKS et MOXON décrivent la R.C.H. comme une entité différente de la "fièvre dysentérique spécifique".

En 1899 LISTER décrivait une hépatite diffuse constatée à l'autopsie chez un patient décédé au cours d'une poussée aigüe de R.C.H. à l'âge de 5 ans.

En 1919 LOGAN entreprend une étude systématique sur une série de 117 cas de R.C.H. ; l'autopsie de 13 malades qui ont présenté une atteinte

.../

hépatique clinique montre 11 cas de dégénérescence graisseuse, 1 cas de cirrhose, 1 cas de panhépatite.

En 1929, BARGEN décrit 1 cas de cirrhose biliaire avec syndrôme de Banti et 1 cas de cirrhose juvénile.

En 1938, Comfort, Bargen et Morlock publient quatre cas d'insuffisance hépatique au cours de R.C.H.

L'équipe du Massachussetts Général Hospital décrit de nombreux cas en 1944, 49, et 54.

En 1948 ROSS et SWARTS étudient un groupe de 150 malades en vue de préciser la fréquence des atteintes hépatiques : dans les 27 cas autopsiés ces auteurs ne retrouvent aucune différence statistiquement significative entre le groupe de RCH et un groupe de malades présentant des affections caractérisées par une anémie prolongée, une perte de poids nette et une balance azotée négative.

POLLARD et BLOCK, dans une étude systématique des fonctions hépatiques chez 70 malades atteints de RCH découvrent 50 % d'insuffisances hépatiques biologiques.

DYSON en 1950, JONES, BAGGENSTOSS et BARGEN en 1951, LARGE KIMMELSTIEL et VERNER en 1952, KLECKNER STAUFFEN BARGEN et DOCKERTY en 1952, HOFFBAUER Mc CARTNEY DENYS et CARLSSON en 1953, PARKER et KENDALL en 1954 publient de nombreuses observations.

Mais la plupart de ces études sont basées sur l'observation de fragments hépatiques prélevés au cours d'autopsies ; de ce fait elles sont sujettes à discussion par les erreurs que ce mode d'étude peut introduire ; on sait en effet que la détérioration du tissu hépatique après la mort est très rapide.

.../

DONNEES DE LA LITTERATURE RECENTE :

Dès 1952, des études de matériel prélevé par ponction biopsie à l'aiguille, révèlent une proportion moindre de cirrhose et surtout d'infiltrat stéatosique ; elles font découvrir l'existence de péricholangite avec ou sans signes cliniques.

En 1965, MISTILLIS et ses coll. publient une série de 49 cas pour lesquels 82 biopsies sont pratiquées. Ils décrivent alors trois stades de péricholangite : aigüe, subaigüe et chronique, et en précisent la place au sein des lésions hépatiques de la RCH.

En 1971 PERRETT, HIGGINS, MASARELLA, TRUELOVE et WRIGHT répertorient toutes les lésions hépatiques à partir d'une série de 300 cas.

De nombreuses autres équipes médicales ont étudié les différents aspects des lésions hépatiques au cours de la RCH, en particulier les facteurs étiologiques. Sur ce point les spéculations ne manquent pas : les hypothèses ne peuvent être que nombreuses car on ne connait pas encore la pathogénie de la R.C.H. elle-même.

Cependant, plusieurs faits restent acquis :

- il ne fait aucun doute que l'incidence statistique d'affections aigües ou chroniques du foie est plus importante au cours des colites ulcéreuses que dans la population générale.

- les types histologiques des différentes lésions sont précisés

- on cerne de plus en plus leurs circonstances d'apparition.

.../

Les problèmes que posent leur fréquence, leur importance, leur incidence sur la maladie, leur évolution, leur étiologie, nous ont conduits à pratiquer un bilan hépatique systématique, clinique, biologique et biopsique chez tous nos malades atteints de RCH. Les biopsies ont été pratiquées sans préjuger de l'existence ou non d'altérations cliniques ou biologiques.

MATERIEL ET METHODES

L'étude a porté sur un groupe de 26 patients atteints de RCH. Ces malades ont été suivis par les mêmes médecins durant une période de 6 ans, de 1965 à 1971. Tous ont été hospitalisés au moins une fois à l'occasion d'une poussée et entre temps suivis en consultation.

Les mêmes explorations biologiques ont été pratiquées chez tous :

- exploration fonctionnelle hépatique :
  * tests de flocculation : Hanger, Mac Lagan.
  * bilirubine libre et conjuguée
  * cholestérol total et éstérifié
  * transaminases glutamo-oxalo-acétiques et glutamo-pyruviques
  * phosphatases alcalines
  * clearance fractionnelle de la B.S.P. selon la technique de Nyss et Caroli
- protides totaux
  * electro-phorèse
  * immuno-electro-phorèse
- recherche systématique d'anticorps circulants pratiquée au laboratoire de l'Hopital St-Antoine
  * anti-colon, estomac, thyroïdes, muscle lisse.
  * antinucléaires, anti-mitochondries
  * anticorps et antigène Australis.
- recherche de
  * cellules L.E.
  * positivité de Latex, WAALER ROSE, et Polyar-test.
  * antistreptolysines, et antistaphylolysines.

Les biopsies hépatiques ont été pratiquées chez tous les malades

.../

selon deux techniques (1)

* biopsie à l'aiguille de Menghini
* biopsie chirurgicale chez les malades soumis à interventions.

Le matériel ainsi obtenu a été coloré par l'hémalun-éosine-safran. Par ailleurs plus de la moitié des malades a subi une scintigraphie hépatique.

Certains ont subi une cholécystographie orale et, dans trois cas une cholangiographie intra-veineuse.

Sur le plan de la maladie colique, tous les malades ont eu au moins une fois par an un lavement baryté.

(1) - Nous remercions les Drs MARTIN et SONSINO de leur aide précieuse dans la lecture des coupes.

.../

R E S U L T A T S

Obs. I Mr A ... 22 ans

Découverte à l'âge de 20 ans d'une R.C.H. sévère atteignant le colon gauche ; après une regression de la première poussée l'évolution s'étend sur deux ans : deux poussées modérées bien contrôlées par le traitement, puis une poussée très intense avec dilatation colique aigüe nécessitant l'intervention : colectomie subtotale puis réintervention pour abcès sous phrénique. La première biopsie chirurgicale montrait : une discrète fibrose portale, non annulaire un discret infiltrat inflammatoire avec une stéatose vacuolaire appréciée à 5 %.

La seconde biopsie chirurgicale montrait, un an après l'épisode d'abcès sous phrénique : un tissu hépatique normal.

Obs. 2 Mle A ... 22 ans

Début à l'âge de 17 ans d'une RCH faite d'une pancolite dont les poussées d'abord espacées se rapprochent de plus en plus : 6 poussées en 4 ans, intenses, très hémorragiques, accompagnées d'érythèmes noueux et d'abcès ischiorectal ; la première biopsie pratiquée au cours de l'intervention à l'âge de 21 ans ne montre aucune anomalie.

Après une accalmie de 18 mois environ, une première poussée intense est bien contrôlée mais la rechute est rapide, très intense, avec abcès répétés de la fosse ischiorectale et de la fesse alors qu'une fistule de la région a toujours persisté depuis la première intervention. Ectasie aigüe nécessitant l'intervention ; décès dans le post-opératoire. la Biopsie montre que :

.../

le foie est le siège d'une vésiculation stéatosique massive tantôt micro, tantôt macrovésiculaire, sans désorganisation de la structure trabéculaire. De siège paraportal et centrolobulaire par endroits. Dans les espaces portes on retrouve de place en place de petits infiltrats inflammatoires péricanalaires, essentiellement mononucléaires Il n'existe pas d'altération dégénérative flagrante de l'épithélium des canaux qui sont cependant rétrécis ; pas de cholestase.

Obs. 3 Mme B ... 72 ans

Début à l'âge de 57 ans d'une RCH évoluant par poussées modérées ou minimes fréquentes ; d'abord gauche la colite devient rapidement totale mais les poussées restent discrètes ; cependant la survenue d'une perforation nécessite l'intervention : colectomie en 1961 après 5 ans d'évolution. Ce n'est que 10 ans plus tard à l'occasion d'un bilan systématique qu'est pratiquée une biopsie à l'aiguille, alors que la colite est restée très discrète durant cette période.

Légère désorganisation de la structure trabéculaire du fait d'une inégalité de taille et de coloration des hépatocytes ; presque toutes les zones paraportales sont le siège d'une vésiculation assez importante qui ne s'accompagne pas de nécrose cytoplasmique ou de pycnose nucléaire évidente.

Il n'y a pas de cholostase ni d'infiltrat inflammatoire interstitiel ; les veines centrolobulaires ont une morphologie normale ; les espaces portes, de petite taille sont le sigèe d'une infiltration inflammatoire mononucléée modérée qui entoure des canaux excréteurs à lumière étroite ; pas de foyer de nécrose.

Obs. 4 Mme D ... 50 ans.

Début à 46 ans d'une symptomatologie très peu évocatrice faite de périodes annuelles de 15 jours de diarrhée modérée, sans autre signe de RCH ; puis en trois ans apparition d'une poussée plus caractérisée

.../

Le diagnostic ne peut cependant être affirmé, alors que déjà existent des altérations hépatiques biologiques sans ictère ni hépatomégalie ; c'est seulement un an plus tard qu'est porté le diagnostic devant une rectite avec sigmoïdite. Il existe alors une hépatomégalie discrète avec subictère. La biopsie chirurgicale lors de l'intervention exploratrice montre que la structure trabeculaire est relativement régulière ; les zones centro-lobulaires sont le siège d'altérations des hépatocytes traduites par des inégalités de taille et de colorabilité ; ces cellules sont plus ou moins dissociées par une transformation scléreuse de la trame mesenchymateuse ; il existe de plus une infiltration inflammatoire essentiellement mononucléée et irrégulièrement répartie. Le reste du parenchyme présente de petits foyers inflammatoires interstitiels irrégulièrement répartis.

Les espaces portes sont le siège d'une fibrose plus ou moins importante à disposition souvent péricanalaire et infiltrée d'une quantité variable d'éléments inflammatoires presque tous de type lymphocytaire.

Les canaux excréteurs ont un épithélium intact mais une lumière nettement rétrécie.

Au contact de cette fibrose il existe en plusieurs points un début de dissociation parenchymateuse voisinant avec quelques néocanalicules biliaires de dédifférenciation : péricholangite subaigüe.

Obs. 5 Melle D ... 19 ans

Début à l'âge de 3 ans d'une pancolite avec un rythme de quatre poussées par an, plus rapprochées en 1966, d'intensité modérée. Mais en 1966 apparaît une tumeur de l'angle droit nécessitant l'intervention. La biopsie montre : un bouleversement architectural du parenchyme hépatique par des bandes fibreuses à prédominance périportale isolant des nodules de taille inégale pénétrés par des travées plus fines.

.../

Ces bandes sont faites d'une fibrose jeune à nombreux éléments lymphoplasmocytaires, en particulier au niveau de certains espaces portes, il existe de très nombreuses travées hépatiques en regression donnant des néocanalicules biliaires. Au sein des nodules, il existe une importante surcharge graisseuse micro et macrovesiculaire. C'est donc l'image d'une cirrhose avec stéatose.

La regression n'est pas complète : 3 selles par jour durant 3 ans $\frac{1}{2}$. Mais aucune récidive n'apparait. Au cours d'une hospitalisation pour poussée aigüe, une PBH est pratiquée qui ne montre, dans les limites du prélèvement, aucune anomalie du parenchyme. Le malade décède au décours de la poussée aigüe.

Obs. 6 Mme J ... Raymonde 32 ans

Début à 30 ans d'une colite segmentaire atteignant l'angle droit puis regressant ultérieurement de manière nette. Faite de 2 poussées longues chacune de 6 mois, intenses. La biopsie systématique pratiquée entre les deux poussées montre : une structure trabéculaire globalement répartie. Les espaces portes rencontrés sont étroits et comportent de place en place de petits infiltrats inflammatoires avec un début de transformation scléreuse ; cette fibrose n'est pas mutilante : Cholangiolite scléreuse.

Obs. 7 Mme Ve... Germaine 37 ans

Début à l'âge de 8 ans d'une pancolite d'évolution longue faite de 20 poussées modérées en 29 ans. Au bout de 26 ans d'évolution, apparition de signes de cholostase avec hépatomégalie, vérifiée par scintigraphie. Une PBH est pratiquée 3 ans plus tard alors que la cholostase n'a jamais vraiment regressé. Mais malheureusement aucun espace porte

.../

n'est intéressé. On ne note qu'une dilatation des sinusoïdes sans thrombi biliaires.

Une deuxième P.B.F. montre : un bouleversement de l'architecture trabeculaire modéré, par une fibrose périportale s'étendant en étoile à partir des espaces portes et envahissant plus ou moins complètement les septas interlobulaires. Par endroit cette sclérose pénètre discrètement les lobules. Elle est faite d'une fibrose jeune où l'on note quelques infiltrats inflammatoires lymphoplasmocytaires discrets. Il s'agit d'une Péricholangite chronique typique.

Obs. 8 Madame V... Jeanne 68 ans

Début à l'âge de 66 ans d'une pancolite prédominant nettement sur le transverse, faite de poussées discrètes. En deux ans l'évolution aboutit à une poussée très intense avec suppuration importante et ectasie colique débutante. L'intervention rendue indispensable par ces complications découvre une ascite. Le prélèvement hépatique chirurgical montre à la coupe : une stéatose importante à topographie paraportale et médiolobulaire respectant presque totalement les zones centrolobulaires. De plus on retrouve au niveau des espaces portes une discrète infiltration inflammatoire mais inégalement répartie et sans fibrose mutilante. Les formations canalaires sont apparemment respectées. Discrète cholangiolite aigüe avec stéatose.

Obs. 9 Madame V.... Jeanne 49 ans

Début à l'âge de 48 ans d'une pancolite évoluant d'un seul tenant sur un mode progressivement très intense. Six mois plus tard, péritonite. La biopsie au cours de l'intervention montre : de toutes petites vésicules stéatosiques. Au niveau des espaces portes, nombreux.

.../

Il existe un infiltrat inflammatoire subaigü exclusivement mononucléé. Pas de cholostase intrahépatique. Il existe dans les sinusoïdes des infiltrats inflammatoires assez abondants. Cholangiolite aigüe avec stéatose discrète.

Six mois plus tard : suppuration périrectorale. Au cours de l'amputation rectale on prélève un fragment hépatique : les travées hépatiques sont respectées, il n'existe pas de vésiculation stéatosique. Les espaces portes sont le siège d'une sclérose discrète et un infiltrat inflammatoire modéré. Les veinules sont dilatées. Il n'existe pas de cholostase : Cholangiolite subaigüe modérée. Fait important, la malade ayant décédé dans le post-opératoire immédiat, la nécropsie a montré : une stéatose et un oedème hépatique massifs.

Obs. 10 Mme W ... 42 ans

Début à l'âge de 38 ans d'une colite segmentaire ; évolution en 4 ans par 8 poussées modérées ou intenses. Au cours de la dernière poussée aigüe la PBF montre une vésiculation stéatosique inégalement répartie. Dans les espaces portes très étroits, présence d'une infiltration mononucléée modérée, sans anomalie morphologique des vaisseaux. Pas de cholostase intra cytoplasmique ni intraductulaire. Cholangite aigüe modérée avec stéatose.

Obs. 11 F ... 24 ans

Début à l'âge de 21 ans d'une pancolite évoluant en 2 poussées modérées. Lors de la dernière, la biopsie hépatique montre après 9 mois de poussée : une péricholangite subaigüe avec une discrète stéatose microvésiculaire.

.../

SEXE DES MALADES

Sur 26 malades étudiés, il y avait :

- 12 femmes
- 14 hommes

Soit 48,3 % de femmes pour 51,7 % d'hommes.

AGE MOYEN. REPARTITION DES AGES

Nous donnons ces caractéristiques au moment de l'exploration des malades.
L'âge modal s'établit de 40 à 60 ans ; et la moyenne des âges de la population est de : 40,2 $\pm$ 4,2 ans

La répartition des ages, si l'on choisit des tranches de dix ans se fait de la manière suivante :

Tranche d'âge	10/20	21/30	31/40	41/50	51/60	61/70	71/80
Nb. mal.	2	5	4	5	5	4	1

AGE DE DEBUT DE LA MALADIE

La répartition, par tranches de dix ans, des malades selon leur âge au début de leur maladie se fait comme indiqué sur le tableau suivant :

AGES	0/10	11/20	21/30	31/40	41/50	51/60	61/70
Nb. mal.	2	3	6	5	3	5	2

.../

DUREE DE LA MALADIE

Un tableau par tranches de 5 ans montre que la majorité des patients présente une évolution sur 1 à 6 ans ; mais trois malades présentent une évolution de 13 à 15 ans ; et quatre une évolution de 15 à 35 ans.

Nb. ann.	1/5	5,5/10	10,5/15	15,5/20	20,5/25	25,5/30	+ 30
Nb. mal.	14	5	3	1	1	1	1

Par ailleurs, les malades se répartissent ainsi selon le nombre de poussées moyen de leur maladie par années

Nb. Poussées annuelles	< 1	1 à 2	3	4	5	6	7	8 et +
Nb. MALADES	9	14		1				2

MODE EVOLUTIF DE LA MALADIE

Outre le nombre annuel de poussées, nous nous sommes basés pour juger de l'évolutivité de la maladie sur les critères d'intensité des poussées d'après TRUELOVE ET WITTS

1/ POUSSEE SEVERE
- six selles ou plus par jour
- présence nette de sang dans les selles
- 37°5 au moins pendant au moins 2 jours sur 4.
- tachycardie à au moins 90/mn
- anémie avec Hb à 75 % ou moins
- VS à au moins 30 à la première heure.

2/ POUSSEE DISCRETE
- quatre selles ou moins par jour
- traces minimes de sang dans les selles
- pas de fièvre

.../

- pas de tachycardie
- pas d'anémie sévère
- Vitesse de sédimentation inférieure à 30 pour la première heure

3/ POUSSEE MODEREE : - les caractéristiques en sont intermédiaires à celles des deux précédentes.

Sur 26 malades, 11 ont été opérés à un moment ou à un autre de l'évolution et se répartissent ainsi selon les types :

Nb. malades	Type 1	Type 2	Type 3
11	5	4	2
Soit 42,24 % des malades	31,25 % des différents types	66,66 %	

Il faut cependant placer à part un cas où deux interventions ont été motivées par la survenue d'un cancer colique.

ETENDUE DES LESIONS

Elle a été appréciée par les radiographies du cadre colique et bien entendu précisée par l'intervention éventuelle ; on distingue dès lors, trois types d'atteinte :

- atteinte segmentaire quelle qu'en soit la localisation
- atteinte étendue respectant seulement une partie du colon droit
- pancolite

.../

Dans la population étudiée, la répartition selon ces catégories était la suivante, au début de la maladie et au moment de la ponction biopsie hépatique :

EXTENSION	DEBUT DE MALADIE	LORS DE LA P.B.F.
SEGMENTAIRE	12	3
ETENDUE	9	11
PANCOLITE	5	12

Ces répartitions semblent en accord avec les données de la littérature.

Par ailleurs, le bilan biologique et biopsique a été pratiqué chez 16 malades au décours d'une poussée modérée ou sévère ; chez les dix autres il a été pratiqué en période d'accalmie.

RESULTATS CLINIQUES

Sur 14 malades présentant des altérations hépatiques histologiques, 10 ont présenté une hépatomégalie clinique ou scintigraphique. Une seule hépatomégalie a été découverte à la scintigraphie et non cliniquement.

Nous avons observé deux fois un ictère transitoire. L'un d'eux a eu lieu, certes au début de la maladie colique, mais 12 ans avant la première biopsie : il est donc difficile d'en tenir compte dans cette étude.
Il est remarquable qu'aucun des malades indemnes de lésions hépatiques n'a présenté de signe clinique.

.../

RESULTATS BIOLOGIQUES :

Deux seulement des données biologiques de l'exploration fonctionnelle hépatique ont montré des résultats statistiquement significatifs :

* le taux de phosphatases alcalines
* la clearance fractionnelle de la B.S.P.

Tous les autres tests hépatiques étaient normaux.

1/ LA B. S. P.

Sur 26 malades, 9 présentent une diminution nette de la clearance fractionnelle, soit 34,5 % ; 5 de ces malades présentent une lésion à la ponction biopsie hépatique.

Ainsi, parmi les malades dont la B.S.P. est altérée 55,5 % montrent une altération histologique à la Ponction biopsie hépatique ; alors que par ailleurs sur 14 malades chez qui on a retrouvé une altération hépatique, 5 présentent une diminution de la clearance fractionnelle de la B.S.P.

ALTERATION DE LA B.S.P.	P.B.F. NORMALE	P.B.F. ANORMALE
9	4 (44,45)	5 (55,55%)
34,56 % du total	15,36 %	19,20 %

2 / LES PHOSPHATASES ALACALINES :

Leur augmentation a été retrouvée chez 8 malades, variant de 8 à 140 unités Bodanski. 5 de ces malades présentaient une lésion hépatique, soit 62,5 % ces patients représentent 35,7 % des malades porteurs de lésions histologiques.

.../

AUGMENTATIONS DES PH. ALC.	P.B.F. NORMALE	P.B.F. ANORMALE
8	3 (37,5%)	5 (62,5%)
30,5 % du total	11,53 %	19,23 %

Si l'on tient compte des altérations conjointes de ces deux données biologiques, on note que 60 % des malades qui les présentent ensemble ont une Ponction Biopsie Hépatique anormale.

	B.S.P. ALTEREE et AUGMENTATION DES PH. ALC.
P.B.F. NORMALE	2 soit 7,7 % du total
P.B.F. ANORMALE	3 soit 11,53 % du total et 21,47 % des lésions

PARMI LES AUTRES EXAMENS :

1/ HEMOGLOBINE. ANEMIE.

Dans tous les cas, le taux d'hémoglobine a été retrouvé inférieur à 11,5 g et le chiffre des globules rouges inférieur à 3,5 M.
Dans dix cas sur 26 l'hémoglobine était à un taux inférieur à 9 g.

Quant aux leucocytes, leur chiffre est contamment élevé sauf dans un cas où on a constaté une agranulocytose interprétée comme étant due au traitement prolongé par la salazopyrine.

2/ PROTIDES TOTAUX

Dans 15 cas sur 26 leur taux était normal. Dans les 11 autres cas il variait entre 51 et 65 g/l lors de la ponction biopsie hépatique.

.../

Mais dans tous les cas, leur taux était franchement abaissé à un moment ou à un autre de l'évolution de la maladie.

3/ ELECTROPHORESE. IMMUNOELECTROPHORESE.

Dans tous les cas l'électrophorèse était anormale :

- hypoalbuminémie constante, entre 30 et 55 %
- hypergammaglobulinémie dans 21 cas sur 26
  supérieure à 20 % dans 13 cas
- hyper alpha 2 globulinémie dans 7 cas
  dont 3 présentaient une augmentation discrète.

L'immuno-electrophorèse a montré :

- une augmentation des IGM dans 6 cas
- une augmentation des IGA dans 3 cas
- une augmentation des IGG dans 10 cas
- une augmentation de l'indice d'haptoglobine dans 4 cas.

Par contre les IGA étaient diminuées dans 1 cas, les IGM dans 3 cas jamais les IGG.

LES ANTICORPS CIRCULANTS :

Parmi les 20 explorations immunologiques complètes, nous n'avons retrouvé aucune augmentation significative du taux d'un anticorps quelconque.

LES LESIONS HISTOLOGIQUES HEPATIQUES :

Des lésions ont été retrouvées dans 14 cas sur 26 malades.

I/ LA STEATOSE

Elle est présente dans 11 cas, quel qu'en soit le degré.

.../

Deux aspects sont observés :

* microvésiculation
* macrovésiculation en fait le plus souvent concommittents

Mais surtout deux topographies sont à noter :

- stéatose minime à prédominance périportale, essentiellement micro-vésiculaire.
- stéatose importante disséminée, essentiellement macro-vésiculaire.

Sur les 11 cas :

* elle est isolée dans 4 cas dont 3 dans lesquels elle est minime, et 1 cas dans lequel elle est massive.
* dans 1 cas elle est massive et entre dans le cadre d'une cirrhose jeune
* dans 4 cas elle est associée à une périch angite aigüe dont :
  - une fois minime
  - une fois importante
  - deux fois modérée
* dans 2 cas elle est associée à une péricholangite subaigüe : elle y est minime.

	ISOLEE	CIRRHOSE	P Ch A.	P Ch S.	P Ch C.
MINIME	3		1	2	
MOYENNE			2		
MAJEURE	1	1	1		

.../

2 / INFILTRAT INFLAMMATOIRE :

Il a été retrouvé dans 10 cas sur 14

a) - sur le plan histologique :

L'infiltrat est toujours presque exclusivement mononucléaire, les autres éléments cellulaires ne figurant qu'en extrêmement petit nombre.

b) - Sur le plan topographique on distingue :

- un infiltrat périportal
  débordant parfois dans les septas
  le plus souvent diffus
- un infiltrat médio et centro lobulaire
  touchant les sinusoïdes
  inégalement réparti
  réalisant parfois de petits foyers inflammatoires disséminés dans le parenchyme.

c) - ces types se répartissent ainsi :

- dans lo cas il s'agit du Premier type
- dans 2 cas du second ; dans ces deux cas il s'agit en fait d'une association de ces deux types topographiques.

3/ LA SCLEROSE

On peut lui distinguer schématiquement trois degrés :

a) transformation scléreuse débutante au sein d'un infiltrat inflammatoire mononucléaire.

b) Sclérose installée mais non mutilante, n'envahissant pas entièrement l'espace porte.

.../

c) Sclérose mutilante dont l'extension dépasse l'espace porte parfois, ou détruit l'architecture lobulaire.

Par ailleurs, cette sclérose se présente topographiquement sous deux aspects :

- sclérose limitée à l'espace porte qu'elle peut dépasser réalisant une formation en étoile du fait de l'envahissement des septas.
- sclérose lobulaire, périsinusoïdale.

Dans notre série elle a été retrouvée 6 fois sur 14 biopsies anormales.

* dans deux cas elle était lobulaire et périportale, importante :
  - une fois au sein d'un tableau de cirrhose
  - une fois dans le tableau d'une cholangite chronique.
* dans un cas elle était isolée, exclusivement périportale avec image en étoile.
* dans trois cas, elle entre dans la constitution d'une cholangite subaigüe : discrète, de topographie exclusivement périportale

. une fois elle a été retrouvée lors d'une seconde biopsie qui montre le tableau d'une cholangite subaigüe de peu d'intensité ; la première biopsie montrait une sclérose à peine marquée, tout à fait débutante.

. dans les deux autres cas elle est de même type sans que la comparaison soit possible avec une biopsie antérieure.

Ces données sont résumées dans le tableau qui suit :

Sclérose	Chol. subaigüe	Chol. Chronique	Cirrhose
Débutante	3 port.		
Installée		1 ubiqu ; port. et lobul.	
Mutilante		1 isol.	1

.../

Stéatose, infiltrat inflammatoire et sclérose sont le plus souvent groupées, par 2 ou toutes ensemble ; c'est selon ces groupements que Mistilis a pu décrire :

Cholangite aigüe :

Infiltrat inflammatoire périportal avec parfois dilatation des sinusoïdes et oedème ductulaire.

Cholangite subaigüe :

Infiltrat inflammatoire moins important, accompagné d'une sclérose périportale débutante, parfois lobulaire aussi, avec épaississement des canaux biliaires de petit et moyen calibre.

Cholangite chronique :

Syndrôme inflammatoire nettement réduit avec sclérose dominante, parfois isolée.
Nous avons vu le cas particulier de la sclérose isolée : tout se passe comme si le faible infiltrat inflammatoire de la cholangite chronique avait complètement disparu.

La cirrhose réalise un cas particulier :

Cirrhose jeune, de type biliaire dans notre série.
Dès lors, si l'on tient compte du fait qu'une malade a subi deux biopsies toutes deux pathologiques, on peut dresser le tableau suivant des lésions hépatiques découvertes dans notre série.

Stéatose isolée	Chol. Aig.	Chol. Sub.	Chol. Chro.	Cirrhose
4	4	4	1	1

.../

REPARTITION DES LESIONS

1/ SELON LA DUREE DE L'EVOLUTION

La répartition par type des lésions hépatiques, selon la durée de l'évolution est la suivante :

type / durée	Stéatose	Cholangite aigüe	Cholangite subaigüe	Cholangite chronique	Sclérose isolée	Cirrhose
0 à 3 ans	2	2	4			
3 à 6 ans	1	1		1		
10 à 20 ans	1	1				1
20 à 30 ans	1				1	

Il faut préciser que dans cette répartition nous avons tenu compte deux fois de la même malade qui a présenté successivement en l'espace d'un an une cholangite aigüe discrète puis une cholangite subaigüe tout aussi discrète. (marquée d'une *)
Malgré cela, il reste que si l'on considère le délai de durée de 0 à 6 ans, on note 9 biopsies anormales pour 9 malades sur 14.

2/ SELON L'AGE DES MALADES :

Ces résultats sont donnés sous deux formes :

- selon l'âge des malades au début de leur maladie
- selon leur âge au moment de la ponction biopsie hépatique.

.../

a) Selon l'âge au début de la maladie :

	0 à 10	11 à 20	21 à 30	31 à 40	41 à 50	51 à 60	61 à 70
Stéatose		1	1	2			1
Chol. Aigüe				1	1	1	
Chol. Subaig.			3		1*		
Chol. Chron.					1		
Sclérose iso.	1						
Cirrhose	1						

Il y a sur les 14 malades dont la biopsie hépatique s'est révélée anormale, 10 malades dont la maladie a débuté avant 40 ans.

b) Selon l'âge des malades lors de la Ponction Biologique hépatique

	0 à 10	11 à 20	21 à 30	31 à 40	41 à 50	51 à 60	61 à 70
Stéatose			1		3		2
Chol. Aigüe					2		1
Chol. Subaigüe			2	1			
Chol. Chron.						1	
Sclérose isol.				1			
Cirrhose		1					

A une décade près, la grille de répartition est tout à fait similaire à la précédente.

.../

3/ SELON L'EXTENSION DE LA MALADIE :

La répartition envisagée aux deux âges, de début et lors de la ponction biopsie hépatique est très intéressante à effectuer :

a) - au début de la maladie :

	Segmentaire	Etendue	totale
Stéatose	1	1	3
Chol. aigüe		2	1*
Chol. Subaigüe		1	3
Chol. chron.	1		
Sclérose Isolée			1
Cirrhose			1
TOTAL	2	4	8

Ainsi sur 14 malades qui allaient avoir une lésion hépatique , 8 avaient déjà une pancolite au début de leur maladie. Cela est encore beaucoup plus parlant si l'on compare les pourcentages d'atteintes totales dans le groupe indemne et dans le groupe des malades atteints de lésions hépatiques : dans le groupe indemne, il n'y a que 2 pancolites d'emblée, soit 16,6 % alors que dans le groupe des biopsies anormales il y en a 8 sur 14 soit 57,1 %

.../

b) lors de la ponction biopsie hépatique

ATTEINTE COLIQUE SEGMENTAIRE	ETENDUE	TOTALE
Stéatose	1	4
Chol. aigüe	1	2*
Chol. subaigüe	1	2
Chol. chronique	1	
Sclérose isolée		1
Cirrhose		1
TOTAL	4	10

La différenciation entre les deux groupes est encore plus évidente ; à l'époque de la ponction biopsie hépatique, il y a dans le groupe indemne 3 pancolites soit 25 %. Alors que dans le groupe des biopsies anormales il y en a 11 sur 14 soit 78,57 %.

4/ SELON LE MODE EVOLUTIF DE LA MALADIE :

En distinguant schématiquement trois types évolutifs

- poussées plus ou moins sévères, longues sans bonne rémission
- poussées espacées par des rémissions de bonne qualité
- poussées discrètes mais nombreuses, au maximum intriquées.

On peut répartir ainsi les lésions hépatiques :

Mode évolutif	Poussées longues	Poussées à rémissions	Chroniques
Nb de malades	4	7	4

Selon l'intensité de la poussée au cours de laquelle la ponction biopsie hépatique a été pratiquée :

Intensité	Modérées à sévères	Discrètes
Nb. malades	10	4

.../

Ainsi 11 malades sur 14 ont présenté une évolution relativement sévère ; mais par ailleurs 10 sur 14 présentaient une poussée sévère ou grave lors de la ponction biopsie hépatique : nous verrons l'incidence que ce fait peut avoir sur l'interprétation des données anatomopathologiques.

Les mêmes caractéristiques envisagées maintenant au niveau du groupe entier montrent que :

- 7 des 12 malades dont le foie est normal étaient en poussée modérée ou sévère au moment de la biopsie.
- 17 malades sur 26 soit 65,3 % du groupe entier étaient en poussée modérée ou sévère lors de la ponction biopsie hépatique.

Alors que dans le groupe des biopsies anormales ce pourcentage est de 71,4 % : la différence de 6 % n'est pas très significative...

5/ SELON LA NECESSITE OU NON D'UNE INTERVENTION :

Sur les 14 malades porteurs de lésions hépatiques, 8 ont été opérés à un moment quelconque de leur maladie (par rapport au moment de la biopsie) soit 57,1 % .

Dans le groupe indemne la proportion est de 2 sur 12 soit 16,6 %
La différence est là, très significative.

D'autre part la biopsie a été pratiquée per-opératoirement chez 6 des 14 malades présentant une anomalie hépatique.

Dans le groupe des malades sans lésions hépatiques cette proportion est de 1 sur 12 soit 8,3%.

Dans le groupe entier la proportion est de 26,9 %.

LES TRAITEMENTS :

Dans notre série, tous les malades ont été traités de manière plus ou moins longues par Salazopyrine et lavements de Betnesol, la durée totale d'administration au cours de la maladie variant de 3 mois à plus d'un an.

.../

D I S C U S S I O N

La fréquence des lésions hépatiques dans notre série est de 14 cas pour 26 malades soit 53,8 %. Cette fréquence semble être proche de celles que l'on retrouve dans la littérature, du moins en ce qui concerne les biopsies hépatiques pratiquées in vivo.

Les différentes lésions sont retrouvées dans les proportions suivantes :

- pericholangite aigüe	28,6 %	4 cas
- péricholangite subaigüe	28,6 %	4 cas
- péricholangite chronique	7,1 %	1 cas
- cirrhose jeune	7,1 %	1 cas
- stéatose de tout degré	78,6 %	11 cas

Par rapport au groupe entier les proportions sont les suivantes

- péricholangite	aigüe	15,3 %
	subaigüe	15,3 %
	chronique	3,8 %
- cirrhose		3,8 %
- stéatose		42,3 %

Ces fréquences sont du même ordre que celles de la plupart des auteurs, quoique un peu plus élevées.

.../

AUTEURS	N.B. MALADES	CIRRHOSE	CHOLANGITE	AUTRES
Tumen, Monagan, Jobb	151	3,3 %	0	0
Ross, Swarts	150	0	/	/
Pollard, Block	70	6 %	/	Stéatose fréquente
Kleckner Stauffer Bargen et Dockerty	32	17 %	18,75 %	Stéatose 9 Hépatite 2 Nécrose 1
Hoffbauer, Mc Cartney Dennis Karlson	287	4 %	/	/
Olhagen	674	1,5 %	/	/
Boden, Rankin Goulston Morrow	190	3,6 %	3,68 %	/
Edwards, Truelove	624	2,5 %		
Mistilis	441	2,0 %	5,5 %	Hép Chr. Act ? Néoplasie 3 Stéatose 1
De Dombal, Goldie Goligher	58	1,7 %	83 % de lésions inflam. et stéatosiques	
Ross, Nugent, Hajjar Alvarez	420	1,7 %	0,6 %	Hépatite 1 Cancer 1
Dordal, Glacov Kirsner	720	2,8 %	4,7 %	Stéatose 22 Hépatite 5 Autres 23

Dans leur statistique portant sur 58 cas, De Dombal Goldie et Gholiger trouvent bien 83 % de lésions inflammatoires et stéatosiques mais il faut tenir compte du fait que ce sont tous des malades opérés qui ne sont donc que partiellement représentatifs. De même Lorsque Eade Williams, Cooke et Brooke notent 94 % des lésions ou 73 %

.../

seulement si l'on fait abstraction des stéatoses, il s'agit de 113 malades colectomisés sur une population totale de 622 patients et non d'une statistique portant sur l'ensemble des patients.

* la stéatose est certainement la lésion la plus couramment constatée par les auteurs dont le matériel était nécropsique ; cependant Palmer, Goldgraber et Fuentes remarquaient en 1964 que si l'incidence de cette lésion était considérablement plus elevée chez les malades atteints de Colite ulcéreuse que dans une population de contrôle choisie au hasard, elle était de la même importance que dans un groupe de malades atteints d'affections chroniques débilitantes de gravité identique.

Dans les séries de biopsie in vivo la stéatose est nettement moins fréquente. (Kleckner, Stauffen, Bargen et Dockerty 1952 ; Brooke, Dykes et Walker 1961 ; Mistilis 1965).

* Les altérations inflammatoires de la triade portale sont en fréquence, la seconde lésion découverte post-mortem. Elle semble par contre être la lésion la plus fréquente in vivo. Kleckner et coll. en 1952, Vinnick et coll. en 1963, Sherlock, et surtout Mistilis en 1965, ont donné le nom de péricholangite à ces lésions ; mais Perrett, Higgins et coll. remarquent en 1971 que ce terme n'est pas tout à fait adéquat : il suggère en effet une localisation particulière autour des canaux biliaires alors qu'il n'est pas du tout certain que ce soit le cas. Cependant, étant donné que ce terme est désormais consacré par l'usage, nous le conserverons.

Mistilis en 1965 a démenbré ces lésions inflammatoires en lésions aigües, subaigües et chroniques, nous y reviendrons.

* l'hépatite chronique active est une découverte de fréquence très variable selon les auteurs ; souvent elle est associée à une cirrhose post-nécrotique.

.../

* la fréquence de la cirrhose est elle aussi très variable selon les séries.

Pour Pollard et Block en 1948 elle était de 6 % dans une série de 70 Malades.

Pour Kleckner et coll. en 1952 elle était de 17 % dans une série de 32 malades, bien que les cas de colite ulcéreuse de la série soient susceptibles d'être considérés comme relativement sélectionnés.

Cependant il semble que la fréquence réelle soit plutôt de l'ordre de 2 à 3 % si l'on en juge par les plus récentes séries basées sur des biopsies in vivo.

La cirrhose est le plus souvent de type post nécrotique dans la littérature anglosaxonne ; mais certains auteurs ont retrouvé quelques cas de cirrhose biliaire à vrai dire peu fréquents. La statistique de Palmer et coll. se place à ce sujet très à part : sur 13 cas de cirrhose 6 étaient de type biliaire.

* l'amylose est rare dans toutes les statistiques : Perret Higgins et coll. en dénombraient 17 cas dans la littérature en 1971.

* quant au cancer des voies biliaires il ne peut guère être considéré strictement comme une complication de la colite ulcéreuse, mais il n'en n'a pas moins une curieuse fréquence parmi les malades atteints de cette affection :

  - 3 sur 624 dans la série de Truelove et Edwards
  - 3 sur 441 dans la série de Mistilis
  - 2 sur 30 malades présentant une cholestase ictérique dans la série de Stauffer et coll.

.../

* enfin la cholangite sclérosante, peu commune, mais bien reconnue par certains (Warren, Athanassides et Monge 1966 Thorpe et coll. 1967). parait avoir une pathogénie similaire de celle de la péricholangite chronique.

Bien que parfaitement reconnues toutes ces lésions sont discutées quant à leur étiologie et leur signification au sein de la colite ulcéreuse.

La seule lésion sur laquelle semble s'être fait un accord général est la stéatose : elle est probablement la conséquence de l'anémie d'une "toxémie" prolongée, d'une perte protéique importante à partir des lésions coliques et de la malnutrition. Elle parait être directement proportionnelle à la sévérité des poussées et semble reversible.
Plusieurs points sont discutables dans notre série :

1°/ LA FREQUENCE DES STEATOSES ET LEUR SIGNIFICATION :

Associées à d'autres lésions elles ne posent guère de problèmes.

Par contre, lorsqu'elles sont isolées :

- Minimes ou modérées la plupart des auteurs s'accordent à les considérer hors du cadre spécifique de la colite ulcéreuse :

Il semble qu'il faille les interpréter comme communes à toutes les maladies qui, à l'instar de la colite ulcéreuse s'accompagnent d'une altération importante de l'état général, d'une "toxémie", d'une malnutrition, d'une anémie de longue durée, et d'une déperdition protidique importante.

.../

Par ailleurs, les traitements par la Salazopyrine et les corticoïdes favorisent l'apparition de telles stéatoses.

- massives elles rendent délicates la même interprétation : en particulier pour Perrett, Higgins et coll. La discussion n'est pas close. En effet, si la stéatose est de découverte plus fréquente chez les malades en poussées aigüe ou gravissime,

  - elle n'est pas constante, et de loin, dans de tels cas

  - inversement, de sévères stéatoses surviennent chez des malades dont la maladie n'a pas de caractère grave.

Ainsi, dans notre série, trois cas de stéatose minime isolée peuvent être considérés comme non significatifs.

Ceci ramène alors le nombre de cas de biopsie anormales à 11 sur 26 soit 42,35 % au lieu de 53,8 %. Ces fréquences restent un peu plus élevées que dans l'ensemble des données de la littérature.

2°/ LA SIGNIFICATION D'INFILTRATS INFLAMMATOIRES PEU IMPORTANTS :

Stevens et Mistilis, puis Perrett et Higgins ont signalé le fait que la présence de lésions inflammatoires discrètes chez les malades opérés pour colite ulcéreuse est statistiquement de même importance que dans des groupes de référence d'opérés pour de toutes autres raisons : ces lésions pourraient n'être dues qu'à l'intervention.

Dans notre série, deux cas peuvent être sujets à cette interprétation ; cependant, l'un d'eux est celui d'un malade chez lequel une première biopsie avait montré une péricholangite aigüe nette.

.../

Donc on pourrait éliminer le premier cas comme correspondant peut être à une lésion non spécifique et non significative ; mais il est difficile d'éliminer le deuxième cas : tous les auteurs sont d'accord sur le fait que le plus souvent :

- plusieurs types de lésions peuvent coexister
- leur distribution est le plus souvent irrégulière, en taches.

De ce fait, même une biopsie chirurgicale du bord antérieur, peut ne montrer que des lésions discrètes ou pas de lésion alors qu'à d'autres niveaux se développent des lésions évolutives.

Cette incertitude intrinsèque de la biopsie, et à plus forte raison de la ponction biopsie rend donc très délicate l'exclusion de tel ou tel cas.

Ainsi, même si deux cas peuvent paraitre douteux, nous ne pouvons que les conserver dans le cadre des lésions hépatiques de la Colite Ulcéreuse et considérer que dans cette série, la fréquence de ces lésions est de 11 sur 26 soit 42,35.%

3°/ LA SELECTION DES MALADES :

- ils ont été suivis par le même groupe de médecins
- ils ont subi le même bilan.

Mais,

- leur provenance est variée : plusieurs malades ont été reçus sur la demande d'hôpitaux périphériques ou de province, d'autres viennent de l'étranger Allemagne, Tunisie, Algérie.

De surcroit, ces malades présentent bien souvent des poussées graves, parfois considérées comme irréductibles.

.../

- lorsque ces patients ont été hospitalisés dans le but du bilan systématique que nous avions décidé d'entreprendre, leur maladie évoluait pour certains depuis longtemps : la série est loin de ne comprendre que des malades dont l'évolution de la maladie est comparable. L'idéal étant de pouvoir réunir un grand nombre de patients surveillés depuis le début de leur maladie sous l'angle de la recherche de lésions hépatiques.

- enfin la série ne comporte que 26 malades et l'échantillon est bien sûr moins représentatif que s'il s'agissait d'un nombre supérieur à 100 : on sait que statistiquement, dans la mesure où le choix n'est pas orienté, les échantillons supérieurs à 100 sujets présentent des caractéristiques que l'on peut considérer comme stables.

Ensuite, nous avons introduit dans les "biopsies anormales" plusieurs cas où les lésions inflammatoires étaient très discrètes : faut-il en tenir compte ?

4°/ ROLE DE L'ETENDUE DES LESIONS COLIQUES :

Dans toutes les données de la littérature on retrouve la même notion : la très large majorité des lésions hépatiques surviennent chez des malades dont la colite est totale ou étendue (Mistilis 1965, Stauffer, Sauer, Doaring et Baggenstoss 1965, Perrett, Higgins et coll. 1971).

Dans notre série, c'est le cas : 10 pancolites et 3 colites étendues en tenant compte des 3 cas de stéatose douteux. Si l'on en tient pas compte, sur 11 malades, 8 ont une pancolite et 2 ont une colite étendue. Ceci au moment de la Ponction biopsie hépatique. Si on considère le degré d'envahissement au début de la maladie on note malgré tout une seule atteinte segmentaire 3 atteintes étendues et 7 pancolites d'emblée. Ce fait semble d'autant plus significatif que dans le reste du groupe il n'y a que 4 pancolites d'emblée pour 7 atteintes segmentaires et 4 étendues. C'est-à-dire

.../

- 63,6 % de pancolites d'emblée pour le groupe des lésions H
- 26,6 % de pancolites dans le groupe des malades indemnes.

Pancolite et colite étendue donnent ensemble :

- 90,9 % dans le groupe avec lésions hépatiques
- 53,3 % dans le groupe sans atteinte hépatique.

Quoi qu'il en soit la différence reste de # 40 % entre les deux groupes.

Ainsi, l'étendue des lésions coliques au long de l'évolution apparait comme un facteur important dans la survenue de complications hépatiques. Malheureusement, il est difficile d'apprécier la corrélation des deux données sur notre série : nous ne disposons que de groupes de 11 et 15 malades respectivement.

INFLUENCE DE LA DUREE DE LA MALADIE

Nous venons de voir que la présence de lésions hépatiques s'accompagne de lesions coliques étendues ou envahissant tout le colon. Mais ce, non seulement au moment de la biopsie, mais aussi lors du début de la maladie : quelle est alors l'incidence de la durée de la maladie ?

L'appréciation réelle de ce facteur est gênée par le fait que nous ne possédons les preuves que de trois lésions chroniques : en effet, il semble que les lésions aigües soient susceptibles de régression. Dès lors, il devient délicat de rapporter l'existence de lésions chroniques à une certaine durée d'évolution.

.../

Dans la série présente, compte non tenu des trois cas de stéatose douteux, 8 malades sur 11 ont présenté une évolution de 6 mois à 5 ans. Sur ces 8 malades aucun ne présente une cholangite chronique. 4 malades présentent une cholangite subaigüe ; parmi ces 4 malades un a présenté une cholangite aigüe 6 mois auparavant.

Dans une tranche de durée de 6 mois à 3 ans on observe uniquement des lésions aigües ou subaigües de cholangiolite : il s'agit d'ailleurs des 4 malades précédemment cités. On observe aussi un cas de stéatose massive : nous avons vu le doute que subsiste à propos de ce type de lésion.

Par contre, au-delà de 10 ans d'évolution il n'existe dans notre série que des cas de lésions chroniques :

- une cirrhose de type biliaire
- une sclérose.

Un cas particulier concerne une malade âgée de 72 ans dont la maladie évoluait depuis 14 ans avec des poussées discrètes espacées. La biopsie montrait une lésion inflammatoire aigüe accompagnée de stéatose modérée. Il s'agissait donc d'une cholangite aigüe. Mais dix ans auparavant, une biopsie faite au décours d'un épisode ictérique aurait montré "des lésions d'hépatite diffuse discrète" sans qu'on ait pu préciser l'éventuelle étiologie de cette hépatite : nous n'avons pas pu revoir les coupes.

En définitive :

- les lésions hépatiques semblent apparaître relativement tôt dans l'évolution

.../

- les lésions chroniques sont, dans notre série, apparues tardivement, une à 5 ans, une à 16 ans et une à 29 ans.

Mais ces faits ne donnent pas de règle :

- parce que des lésions aigües ou subaigües peuvent regresser
- parce qu'une lésion chronique peut apparaitre assez tôt après une lésion aigüe.
- parce qu'enfin le mode évolutif de la maladie peut jouer un rôle important.

Quant à l'évolution de chacune des lésions hépatiques, le manque de biopsie itératives sur plusieurs années ne nous permet pas d'interprétation sur notre série ; il faut cependant noter l'hypothèse de certains auteurs : l'évolution se ferait de la péricholangite aigüe vers la cirrhose en passant par les stades de cholangite subaigüe et de cholangite chronique. Mais on ne possède actuellement pas d'étude qui confirme cette hypothèse. D'autre part les mêmes auteurs pensent qu'il est possible que la stéatose importante isolée puisse laisser apparaitre des lésions inflammatoires...

ROLE DE LA GRAVITE DE LA MALADIE

Envisager les lésions hépatiques selon la gravité de la maladie est beaucoup plus délicat, du moins dans la présente série.

La gravite est en effet fonction de l'extension de l'atteinte colique, de la durée de l'évolution parfois, de la sévérité et de la durée des poussées surtout.

.../

Malades	Nombre moyen de poussées annuel.	Sévérité	Durée Moyenne des poussées	Durée de la maladie
B o ..	1,6	Modérée à Sévère	1 mois	6 ans
B.S. ..	1,4	Modérée	1 à 2 mois	4 ans
J ...	0,7	Sévère	6 mois	4 ans
T ...	0,5	Moyenne	1 à 3 mois	35 ans
Ber ..	0,5	Moyenne	1 à 2 mois	10 ans
K ...	1	Moyenne	6 mois	6 mois
Duv ..	0,5	Moyenne	1 à 4 mois	7 ans
D ...	0,6	Moyenne	6 à 8 mois	3 ans
G ...	0,3	Moyenne	2 mois	6 ans
Ch ..	2	Sévère	3 mois	2 ans
P ...	1,5	Moyenne, Discrète	1 mois	2 ans
Bal.	1	Moyenne	6 mois	6 mois
Dum ..	4	Moyenne	1 mois	16 ans
Ag ..	1,5	Sévère	3 à 6 mois	5,5 ans
Ve ..	0,5	Sévère	3 mois	2 ans
Ur ..	0,7	Moyenne	1 à 2 mois	29 ans
Vi ..	1	Sévère	6 mois	1,5 an
Wo ..	2	Moyenne, Sévère	1 à 3 mois	4,5 an
Ja ..	1	Sévère	6 à 9 mois	2 ans
Dh ..	1,2	Moyenne	15 jours	5 ans
Be ..	Chr	Moyenne, Discrète	-	14 ans
Fe ..	1	Moyenne, Sévère	2 à 9 mois	2 ans
Lu ..	Chr	Moyenne, Discrète	-	13 ans
Di ..	11	Discrète Sévère	1 mois	23 ans
Ro ..	1	Sévère	13 mois	2 ans
An ..	1,3	Moyenne, Sévère	2 à 4 mois	3 ans

EXTENSION DE L'Atteinte Colique	Existence de Complications	Existence d'Intervention	Sévérité de la dernière poussée	Lésions Hépatiques Histologiques
Segmentaire	0	0	Modérée	
Segmentaire	0	0	Modérée	
Pancolite	0	+	Discrète	
Etendue	0	+	Modérée	
Segmentaire	ectasie	0	Sévère	
Etendue	0	0	Modérée	
Etendue	0	0	Sévère	
Pancolite	0	0	Sévère	
Etendue	0	0	Sévère	
Segmentaire	0	0	Sévère	
Segmentaire	0	0	Modérée	
Pancolite	arth.	0	Modérée	
Pancolite	K x 2	2	Sévère	+
Pancolite	fist.	2	Sévère	+
Pancolite	sup.	0	Sévère	+
Pancolite	arth.	0	Modérée	+
Pancolite	sup.	+	Sévère	+
Etendue	0	0	Sévère	+
Pancolite	0	0	Sévère	+
Segmentaire	0	+	Modérée	+
Etendue	0	+	-	+
Pancolite	0	+	Sévère	+
Etendue	0	0	Modérée	±
Pancolite	0	+	Sévère	+ -
Pancolite	fist.	+	Discrète	±
Pancolite	abcès	+	Sévère	

Si on dresse un tableau (1) tenant compte de ces différents facteurs on remarque que globalement l'évolution semble plus sévère dans le groupe des malades atteints de lésions hépatiques. Mais statistiquement la différence n'est pas si évidente pour tous les critères.

- 9 opérés sur 14 dans le 1er groupe pour 2 opérés sur 12 dans le 2ème groupe.

- 6 malades dont l'évolution est émaillée de poussées sévères contre 2 sur 12 dans les groupesdes biopsies normales.

- le nombre moyen de poussées annuelles varie de 2 à 6 dans le premier groupe et reste proche de 1 dans le 2éme.

- la durée moyenne des poussées est de 3 à 6 mois dans le 1er groupe comme dans le 2ème : les poussées sont cependant plus volontiers modérées dans le 2ème groupe.

- les pancolites sont plus fréquentes dans le 1er groupe :

  . 10 pancolites et 3 étendues
  . pour 4 pancolites, 3 colites étendues et 6 segmentaires

- surtout les complications sont plus fréquentes : abcès, ectasie arthralgies ; tumeurs.

  . 7 complications dans le 1er groupe pour 14 malades
  . 2 complications dans le second pour 12 malades

Il faut surtout remarquer que dans le groupe des biopsies normales il est des malades dont la maladie a évolué de manière sévère,

.../

grave parfois, et ce sans pour autant présenter des lésions hépatiques : si dans l'ensemble, la plus grande fréquence de lésions hépatiques se trouve parmi les évolutions sévères, la gravité ne peut être considérée que comme un facteur favorisant.

Un aspect particulier doit être précisé : l'intensité de la maladie au moment de la ponction biopsie hépatique étant donné les différentes théories étiologiques. Nous avons vu en effet qu'on a évoqué le rôle possible d'une intervention récente, d'une altération majeure de l'état général, dans la genèse de certaines lésions inflammatoires très discrètes. Or, dans la présente série :

- sur les 11 malades présentant des lésions hépatiques non douteuses, 8 présentaient une poussée sévère au moment de la ponction biopsie hépatique dont 4 ont eu de plus une biopsie chirurgicale ; du point de vue des lésions, il s'agit pour ces malades
  - une fois d'une cirrhose
  - une fois d'une stéatose massive
  - deux fois de cholangites subaigües modérées
- mais par ailleurs dans le groupe des malades sans lésions hépatiques, 6 sur 15 étaient en poussée sévère, dont un seul a été de plus opéré.

Dans ces conditions il est difficile d'invoquer uniquement ces circonstances dans la genèse de lésions mêmes discrètes.

Ce qu'il faut surtout remarquer au chapitre de l'influence de la gravité de la maladie c'est que :

.../

1/ Des deux malades qui ont présenté une stéatose massive

- l'une a subi plusieurs interventions pour des suppurations ischiorectales importantes et d'évolution trainante ; la biopsie chirurgicale ayant été faite au décours d'une poussée particulièrement sévère, et la malade étant décédée un mois à peine après l'intervention.

- l'autre, outre plusieurs épisodes suppuratifs était depuis plusieurs années sous Célestene pour asthme.

2/ Une malade qui présentait des lésions discrètes de cholangite chronique a présenté très rapidement après l'intervention un choc infectieux très sévère avec collapsus : l'autopsie, pratiquée quelques jours après la biopsie a montré une stéatose hépatique massive.

Faut-il voir dans cette observation la confirmation de l'hypothèse d'une stéatose non significative et labile autant qu'elle est rapidement installée ?

QUEL EST LE RETENTISSEMENT DES LESIONS HEPATIQUES SUR LE PRONOSTIC ?

Cette série ne permet pas de conclusion sur le strict plan du retentissement de l'affection hépatique. Cependant, on peut noter :

1/ les trois décès de la série appartiennent au groupe des malades présentant des lésions hépatiques. On peut donc considérer que la présence d'une lésion hépatique est le signe d'un pronostic plus réservé. Mais on ne peut pas préciser en quoi la lésion hépatique aggrave le pronostic.

.../

2/ Nous avons vu que les Colites Ulcéreuses avec lésions hépatiques sont d'évolution généralement plus sévères et surtout plus "chirurgicales".

3/ Dans certains cas le pronostic est directement aggravé par la lésion hépatique ; on peut le penser pour le cas de cirrhose dans cette série.

Tous les auteurs consultés aboutissent aux mêmes conclusions ; mais tous sont d'avis que seule une surveillance prolongée des malades atteints de lésions hépatiques peut éclairer avec plus de précision sur l'incidence exacte des ces lésions sur la maladie.

ETIOLOGIE DES LESIONS HEPATIQUES

Notre série ne nous permet pas d'hypothèses à ce sujet :

- aucune des explorations immunologiques n'a montré d'anomalie significative.
- la seule culture de sang portal prélevé en cours d'intervention est restée négative.

Nous ne pouvons qu'évoquer les théories qui ont cours actuellement.

1/ ATTEINTE D'ORIGINE IMMUNE :

Willocz et Isselbacher en 1961, Read, Sherlock et Harrison en 63 ont soutenu la thèse d'une origine auto-immune, prenant en particulier argument du fait que les sujets jeunes seraient plus fréquemment touchés par les complications hépatiques ; mais ce même argument peut être repris en faveur d'une origine virale : il est en effet bien établi que la susceptibilité aux agressions hépatiques virales décroit avec l'âge.

Par ailleurs, Broberger en 1961 prouva l'existence d'un antigène commun au foie et au colon : mais ceci ne prouve rien en soi.

De même Truelove et Wright en 66, reprenant plusieurs séries publiées et les leurs constataient la relative fréquence d'anticorps anticolon au cours de la Colite Ulcéreuse, mais sans pouvoir établir de corrélation entre l'existence d'anticorps et la gravité de la maladie ou la présence de complications hépatiques.

.../

Enfin, pour certains auteurs (Gray, Mac Kay, Taft, Weiden et Wood en 1958 ; Read, Sherlock et Harrison en 1963 ; Mac Kay et Wood en 1962) il est certain que les malades porteurs d'une "hépatite lupoïde" sont plus que d'autres exposés à une Colite Ulcéreuse. Mais rien ne permet actuellement de voir dans ce fait la preuve de l'origine auto-immune commune.

2/ BACTERIEMIE PORTALE :

On sait de manière certaine que chez l'homme normal, le sang portal est stérile. (Beeson, Brannen et Warren en 1945 ; Orloff, Peskin et Ellis, 1956).

Une bactériémie portale a été retrouvée dans certains cas de Colite Ulcéreuse (Brooke et Slaney, 1958 ; Brooke, Dykes et Walker, 1961 ; Eade et Brooke 1969). Mais ces auteurs n'ont pas retrouvé de corrélation significative entre cette bactériémie et l'existence de lésions hépatiques.

Mistilis en 1965, sans donner de résultats bactériologiques, fait un certain nombre de déductions à partir des constatations de sa série. La topographie de la péricholangite est en accord avec l'hypothèse d'une origine bactériémique ; or :

- d'une part de nombreuses études font état d'une inflammation des lymphatiques portaux au cours de diverses affections infectieuses du grêle et du colon.

- d'autre part, dans la série de Mistilis, on constate la présence très fréquente de périlymphangite et de lymphangiectasie au cours des divers stades, aigu, subaigu et chronique de la péricholangite.

.../

Pour Mistilis il y a là un argument en faveur d'une origine bactérienne des lésions hépatiques.

Par ailleurs, prenant appui sur les travaux de Gold farb, Singer et Popper (péricholangite expérimentale par alpha-naphtyl isothiocyanate), Mistilis pense qu'une fois induite la péricholangite aigüe, celle-ci est susceptible d'évoluer pour son propre compte, peut-être jusqu'au stade de cirrhose.

Mais dans la série de Perret, Higgins, Johnston et Massarella la proportion de cultures positives de sang portal est loin d'être significative.

Au total si cette hypothèse est séduisante elle n'est étayée encore par aucune preuve formelle.

3/ ETIOLOGIE VIRALE :

Certaines analogies d'évolution entre l'hépatite virale et certaines des complications hépatiques de la Colite Ulcéreuse ont conduit plusieurs auteurs à envisager pour ces dernières une étiologie virale.

En particulier Perrett, Higgins, Massarella et Johnston dans la série desquels trois malades ont présenté un épisode ictérique franc avant ou au cours de leur maladie colique. Outre les similitudes d'évolution qui, selon ces auteurs rendent plus vraisemblable l'origine virale que l'origine bactériémique, il faut remarquer :

- que, comme beaucoup d'hépatites sériques, les lésions de la Colite Ulcéreuse sont fréquemment anictériques ; alors que les explorations biologiques témoignent d'une cholestase nette.

.../

- que lors d'hépatites virales on constate des altérations histologiques de la muqueuse gastrique et jéjunale ; en particulier des corps stellaires qui ressemblent à des inclusions virales.

Ceci est compatible, selon les auteurs précités, avec l'hypothèse, non seulement de l'étiologie virale des lésions hépatiques de la Colite Ulcéreuse, mais aussi d'une étiologie commune à la colite ulcéreuse et à ses complications hépatiques.

La découverte de l'antigène Australia avait fait espérer que l'on pourrait là trouver un lien tangible ; mais aucune étude n'a pu en montrer la présence de manière significative. En particulier tous les malades de notre série ont été explorés sur ce plan ; les recherches se sont avérées toutes négatives.

4/ L'ETIOLOGIE MEDICAMENTEUSE :

Elle a été l'une des premières à être recherchée systématiquement.

Mais, si on a pu prouver l'action des sulfonamides et de la Salazopyrine (Brown, Thornton et Wilson ; More Mc Millan et Duff ; Tisdale Fries et Siraganian 1966), cette action a été reconnue comme très inconstante.

Les séries récentes n'ont permis que de prouver l'action favorisante de la Salazopyrine et des Corticoïdes sur l'apparition d'une stéatose.

Ainsi, aucune étiologie n'a pu encore trouver de preuves formelles.;

.../

Le but de cette étude est la recherche systématique des complications hépatiques dans une série de 26 cas de recto-colite ulcéro-hémorragique (Colite Ulcéreuse), afin d'en apprécier la fréquence, l'incidence sur le cours de la maladie, les facteurs étiologiques éventuels.

Un bilan systématique, clinique biologique et histologique a été pratiqué chez ces 26 malades suivis pendant une période de 6 ans.

Cliniquement, en dehors d'un cas unique d'ictère transitoire, le seul signe clinique retrouvé est une hépatomégalie dans 6 cas. Sur ces 6 cas, quatre seulement présentent des altérations histologiques.

Des anomalies histologiques ont été constatées dans 14 cas, soit 53,7 % des cas étudiés. Elles comprennent :

- 4 cas de péricholangite aigüe
- 4 cas de péricholangite subaigüe
- 1 cas de péricholangite chronique
- 1 cas de cirrhose jeune
- 11 cas de stéatose de degré divers.

Ces altérations sont associées dans 7 cas. Dans tous les cas, il s'agit de l'association d'une stéatose à l'une des 4 autres lésions.

La stéatose a une étiologie complète et discutable. Elle se rencontre en effet dans les affections qui comprennent une anémie prolongée, une malnutrition importante et une déperdition protidique majeure. Cependant, lorsqu'elle est massive, le rôle de la Colite Ulcéreuse dans sa genèse peut être discuté.

Parmi les examens biologiques, nous ne retenons que la clearance fractionnelle de la B.S.P. et le taux des phosphatases alcalines. Ce sont

.../

les seuls examens dont les modifications se soient montrées statistiquement significatives. Quant à l'augmentation des immunoglobulines IgA, IgG et IgM elle fait partie de la Colite Ulcéreuse.

Le retentissement des altérations hépatiques sur la maladie est délicat à apprécier en raison de la discrètion habituelle de celles-ci et du type de Colite Ulcéreuse auquel elles sont associées. Les complications hépatiques sont en effet le propre des formes graves (8 cas), des poussées aigües graves et des formes d'évolution longue, (3 cas).

L'étiologie de ces complications reste inconnue. Trois facteurs sont invoqués sans que les différents auteurs aient pu faire la preuve formelle de leur rôle.

La bactériémie portale a été étudiée par Eade et Brooke sur des prélèvements systématiques de sang portal au cours d'interventions. Ce travail n'apporte cependant pas d'informations déterminantes. Perrett et Higgins de leur côté ne retrouvent pas cette infestation bactérienne.

L'origine immunitaire de la Colite Ulcéreuse suggérée par Perlmann et Broberger n'a reçu aucune confirmation. Les séries de Perrett et Higgins et de Stevens et Mistilis, en particulier, n'ont pu mettre en évidence aucune anomalie susceptible de jouer un rôle dans la genèse des altérations tant hépatiques que coliques.

Enfin, on a émi l'hypothèse du rôle des acides biliaires déconjugués lithocholique et dehydrolithocholique. L'altération de la muqueuse colique en permettrait la pénétration au niveau de la circulation générale ; mais on ne possède qu'un modèle expérimental de cette hypothèse.

.../

Norman B. JAVITT a pratiqué l'injection d'un soluté non hémolytique de taurolithocholate de sodium dans la circulation générale chez le rat et a constaté une cholestase croissante avec le temps de perfusion.

Ainsi reste posé le problème de l'étiologie des complications hépatiques de la Colite Ulcéreuse et de leur évolution.

B I B L I O G R A P H I E

Charles Hermon Thomas. Tans. path. Society. Philadelphia, 4,87. 1874.

T.D. LISTER. Ibid. Philadelphia. 50, 130. 1899.

LOGAN, A.H. Northw. Med. (Seattle) 18, 1. 1919.

COMFORT, M.W., BARGEN. J.A...., and MORLOCK, C. G.., Med. Clin. N. Amer. 22, 1809. 1938.

BROWN, W.H.., THORNTON, W. B.., and WILSON, J. S.., J. Amer. med. Ass. 114, 1605. 1940.

POLLARD, H.M., and BLOCK, M., Arch. intern. Med. 82, 159. 1948.

G.W. JONES ; A.H. BAGGENSTOSS ; J.A. BARGEN ; "Hepatic lesions and dysfunction associated with chronic ulcerative colitis. American Journal of Medicine. 221. 279-286. 1951.

M.S. KLECKNER Jr. M.H. STAUFFER. J. A. BARGEN. M.B. DOCKERTY. "Hepatic lesions in the living patient with chronic ulcerative colitis, as demonstrated by liver biopsy. " Gastroenterology 22, N° 1, 14 à 23. 1952.

BARGEN. J.A., Ann. intern. Med. 39, 285. 1953.

S.C. TRUELOVE ; L.J. WITTS. "Cortisone in ulcerative colitis (description des critères d'intensité des poussées. British Medical Journal 29 Oct. 1041-1048. 1955.

.../

BIBLIOGRAPHIE (suite)

O. BROBERGER ; P. PERLMANN. "Autoantibodies in human ulcerative colitis". Journal of experimental Medicine 110 : 657/. 1959.

BROOKE, B.N., DYKES P.W. and WALKER, F.C., Postgrad Medicine J. 37,345. 1961.

N.M. EADE ; J. ALEXANDER-WILLIAMS ; W.T. COOKE ; B.N. BROOKE "Liver disease in ulcerative colitis". Gastroenterology. p. 977-978 1962.

W.L. PALMER ; J.B. KIRSNER ; M.B. GOLDGRABER ; S.S. FUENTES "Disease of the liver in chronic ulcerative colitis. 36. 857-886 American Journal of Medicine. 1964.

S.P. MISTILIS ; A.P. SKYRING ; S.J.M. GOULSTON. "Pericholangitis and ulcerative colitis". Annals of internal Medicine1965. 63 N° 1

Norman B. JAVITT "An experimental model for the study of cholestasis". American Abstracts from meetings. Vol. 50 N° 3. 1966.

F.T. DE DOMBAL ; W. GOLDIE ; J. McK WATTS ; J.C. GOLIGHER. "Hepatic histological changes in ulcerative colitis ; a serie of 58 consecutive operative liver biopsy". Scandinavian Journal of Gastroenterology. Tome 1 p. 220-227. 1966.

EADE, M. N., and BROOKE, B.N., LANCET, 1, 1008. 1969.

.../

BIBLIOGRAPHIE (Suite)

ANNE HARDY SMITH and IAN W. MACPHEE "A clinico-immunological study of ulcerative colitis and ulcerative proctitis". Gut. 12. 20-26. 1971.

A.D. PERRETT ; G. HIGGINS ; H.H. JOHNSTON ; G.R. MASARELLA ; S.C. TRUELOVE. R. WRIGHT. "The liver in ulcerative colitis". Quarterly Journal of Medicine. 1971.
New series. XL. N° 158 p. 211-38